

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

125

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Marguerite BONHOMME

Née le 1^{er} Août 1898, à BRIVE (Corrèze)

Sur un cas de scorbut mortel
chez un hépatique

Quelques données actuelles sur l'acide ascorbique

Président : M. CARNOT, professeur

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1939

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Marguerite BONHOMME

Née le 1^{er} Août 1898, à BRIVE (Corrèze)

Sur un cas de scorbut mortel
chez un hépatique

Quelques données actuelles sur l'acide ascorbique

Président : M. CARNOT, professeur

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1939

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N° _____

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Marguerite BONHOMME

Née le 1^{er} Août 1898, à BRIVE (Corrèze)

Sur un cas de scorbut mortel chez un hépatique

Quelques données actuelles sur l'acide ascorbique

Président : M. CARNOT, professeur

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1939

I. — Professeurs

Anatomie
 Physiologie
 Physique médicale
 Chimie médicale
 Bactériologie
 Parasitologie et histoire naturelle médicale
 Pathologie médicale et générale
 Pathologie médicale
 Pathologie chirurgicale
 Anatomie pathologique
 Histologie
 Pharmacologie et matière médicale
 Thérapeutique
 Hygiène et médecine préventive
 Médecine légale
 Histoire de la médecine et de la chirurgie

Pathologie expérimentale et comparée
 Hydrologie thérapeutique et climatologie

Clinique médicale

Hygiène et clinique de la première enfance
 Clinique des maladies des enfants
 Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale
 Clinique des maladies cutanées et syphilitiques
 Clinique des maladies du système nerveux
 Clinique des maladies infectieuses

Clinique chirurgicale

Clinique ophtalmologique
 Clinique urologique

Clinique d'accouchements

Clinique gynécologique
 Clinique chirurgicale infantile et orthopédie
 Clinique thérapeutique médicale
 Clinique oto-rhino-laryngologique
 Clinique thérapeutique chirurgicale
 Clinique propédeutique
 Clinique de la Tuberculose
 Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte
 Clinique de neuro-chirurgie
 Clinique cardiologie
 Assistance médico-sociale

Professeurs sans chaire

MM.
 ROUVIERE.
 Léon BINET.
 STROHL.
 POLONOVSKI.
 Robert DEBRE.
 BRUMPT.
 BAUDOUIN.
 ABRAMI.
 MONDOR.
 LEROUX.
 CHAMPY.
 TIFFENEAU
 HARVIER.
 TANON.
 BALTHAZARD
 LAIGNEL-
 LAVASTINE
 FIESSINGER.
 CHIRAY.
 LOEPER.
 CARNOT.
 Marcel LABBE
 CLERC.
 LEREBoullet
 NOBECOURT.
 H. CLAUDE.
 GOUGEROT.
 GUILLAIN.
 LEMIERRE.
 CUNEO.
 GOSSET.
 GREGOIRE.
 LENORMANT.
 TERRIEN.
 CHEVASSU.
 LEVY-SOLAL
 COUVELAIRE.
 JEANNIN.
 MOCQUOT.
 OMBREDANNE
 RATHERY.
 LEMAITRE.
 Pierre DUVAL
 VILLARET.
 TROISIER
 MATHIEU.
 Clovis VINCENT.
 LAUBRY.
 N...
 HAZARD.
 HOVELACQUE.
 MULON.
 OLIVIER.
 SANNIE.
 VERNE.

II. — Agrégés en exercice

MM.
 AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIETY Pathologie médicale.
 FENARD Henri Pathologie médicale.
 BERNARD Et. Pathologie médicale.
 BESANÇON (J.). .. Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 COSTE Pathologie médicale.
 CHEVALLIER . . . Pathologie médicale.
 DOGNON Physique
 FUNCK-
 BENTANO Pathologie chirurgicale.
 FEY Urologie.
 GAILLARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.

MM.
 DE GAUDART
 D'ALLAINES .. Pathologie chirurgicale
 GAYET Physiologie.
 DE GENNES ... Pathologie médicale.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie
 HUGUENIN Anatomie pathologique
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME Obstétrique.
 LANTUEJOUL . . Obstétrique.
 LAROCHE Guy . . Pathologie médicale
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.

LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LEVY (M ^{re} J.)	Pharmacologie.
LEVY-VALENSI	Neurologie et Psychiatrie.
MENEGAUX	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET..	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
PETIT- DUTAILLIS	Pathologie chirurgicale.

MM.

PIEDELIEVRE..	Médecine légale
PORTES	Obstétrique.
RENARD	Ophtalmologie.
RICHET	Physiologie.
SENEQUE .. .	Pathologie chirurgicale
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY- BERT	Physiologie.
HEITZ-BOYER..	Pathologie chirurgicale.

MM.

LARDENNOIS ..	Pathologie chirurgicale
NEVEU- LEMAIRE..	Parasitologie.
LE LORIER ...	Obstétrique.
SCHWARTZ ...	Pathologie chirurgicale
VAUDESCAL ...	Obstétrique.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM.

ALAJOUANINE..	} Clinique médicale
AUBERTIN	
BRULE	
CPABROL	
DONZELOT ...	
DUVOIR	
LIAN	
PASTEUR- VAL- LERY-RADOT..	
SEZARY	

MM.

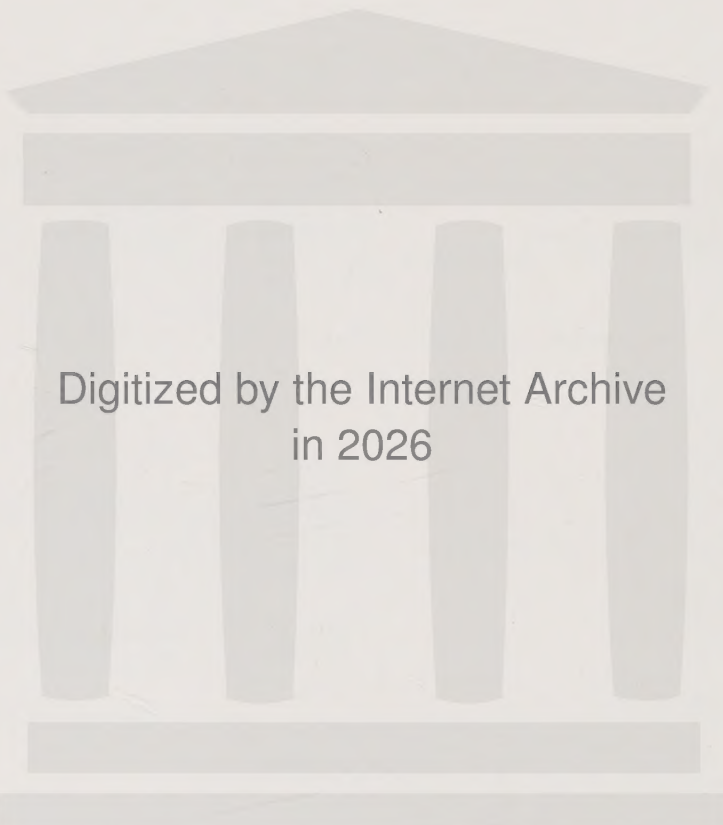
BASSET	} Clinique chirurgicale
BROCQ	
CADENAT	
GATELLIER ...	
MOURE	
QUENU	
VELTER	
ECALLE .. .	} Clinique obstétricale
METZGER	

V. — Chargés de cours

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEILL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MON FRERE MAURICE

Mort au Champ d'Honneur, le 27 Septembre 1916

A MA MERE

A MON PERE, LE COLONEL BONHOMME

Officier de la Légion d'Honneur. Croix de guerre.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CARNOT

*Professeur de clinique médicale
à la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'Honneur*

Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.

A LA MEMOIRE DU PROFESSEUR GILBERT

A MON MAITRE MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ
HENRI BENARD

Médecin de l'Hôtel-Dieu

A MES MAITRES DANS LES HÔPITAUX DE PARIS

SUR UN CAS DE SCORBUT MORTEL CHEZ UN HÉPATIQUE

INTRODUCTION

A côté des grandes formes du scorbut historique, l'observation clinique a depuis longtemps mis en évidence des cas isolés résultant d'une carence accidentelle souvent incomplète ou greffée sur un état pathologique antérieur.

Si les progrès de l'hygiène et du ravitaillement alimentaires ont fait pratiquement disparaître les premières, les cas isolés ne pas exceptionnels surtout depuis que les recherches modernes sur les états de carence et de précarence nous ont appris à les mieux connaître.

C'est un fait de ce genre que nous avons l'occasion d'observer et dont nous relaterons tout d'abord l'histoire.

Son étude nous fournira l'occasion de rappeler quelques points nouveaux concernant certains aspects du scorbut et le mécanisme d'action de l'acide ascorbique.

Les documents qui sont réunis dans ce travail nous ont été obligeamment fournis par M. le professeur

agrégé Henri BÉNARD, médecin de l'Hôtel-Dieu, auquel nous exprimons ici toute notre gratitude.

Nous remercions également M. le Docteur F. P. MERKLEN, médecin des Hôpitaux, et M. Henri PÉQUIGNOT, interne des hôpitaux pour l'aide précieuse qu'ils nous ont apportée.

OBSERVATION (1)

D... René, âgé de 50 ans, entre à l'Hôtel-Dieu, le 18 mai 1938, pour une stomatite intense fongueuse et hémorragique et du purpura des membres inférieurs.

Le début des troubles est très difficile à faire préciser. Il semble cependant que cet homme souffre des gencives depuis trois mois au moins, qu'elles saignent facilement au moindre contact et même spontanément depuis plusieurs semaines et que le purpura est, lui aussi, d'apparition assez ancienne. Mais l'interrogatoire du malade est difficile : il répond mal aux questions qu'on lui pose et bien souvent à côté, ne peut préciser les dates, se fatigue rapidement et, dès le premier examen nous avons été frappés par l'état de son psychisme, qui est allé en s'aggravant d'ailleurs ultérieurement.

Toutefois, on peut relever dans ses antécédents, trois faits particulièrement intéressants :

1) S'il a exercé antérieurement la profession de teneur, il est chômeur depuis trois ans et cela pratiquement sans aucune interruption.

2) Depuis 5 ou 6 ans, il vit seul, car il a perdu à cette

(1) Henri BÉNARD, Félix-Pierre MERKLEN et Henri PÉQUIGNOT. Un cas de scorbut chez l'adulte. Guérison des hémorragies et amélioration des lésions gingivo-buccales par l'acide ascorbique. Résistance à l'ascorbicurie provoquée. Evolution mortelle ultérieure.

Observation présentée à la Société Médicale des Hôpitaux, le 14 octobre 1938.

époque sa troisième femme d'urémie (il a divorcé de la première et la seconde serait morte bacillaire) ; il n'a jamais eu d'enfants et s'est brouillé avec ses beaux-enfants.

3) Faisant lui-même sa cuisine, il a une alimentation nettement carencée ; il se nourrit uniquement de soupe qu'il fait lui-même avec des extraits de viande et des pâtes ; il ne mange jamais ni fruits, ni salades, ni légumes, et a d'ailleurs une certaine répulsion pour tous ces aliments ; il est relativement rare qu'il ajoute quelques pommes de terre à sa soupe ; il ne prend qu'exceptionnellement de la viande lorsqu'une voisine, par hasard, lui en donne. Enfin, il s'agit indiscutablement d'un éthylique, et il paraît vraisemblable qu'une partie de son indemnité de chômage passe en vin et en boissons alcoolisées.

A l'examen de ce malade, lors de son entrée, on est d'emblée frappé par la fétidité de son haleine et par l'intensité et l'aspect très particulier des *lésions gingivo-buccales* : le bord des gencives, tuméfié, enflammé, décollé, boursoufflé, avec des sortes de bourgeons charnus qui viennent recouvrir partiellement et irrégulièrement les faces externes et internes des dents, dont plusieurs sont cariées. La muqueuse jugale est également très enflammée. Les lésions sont saignotantes et suintantes : une sorte de sanie sanglante s'écoule spontanément au pourtour des dents et les gencives saignent abondamment au moindre contact ; on note de plus, sur la voûte palatine, deux petites taches ecchymotiques.

Cette stomatite intense, qui prédomine sur les gencives, fongueuse et hémorragique, où le laboratoire trouvera des fuso-spirilles, s'accompagne d'un œdème à la partie inférieure de la face, œdème douloureux spontanément et à la pression, qui prédomine sur les joues

et le maxillaire inférieur, surtout marqué à gauche, et qui semble responsable de la poussée thermique à 39° observée le soir de l'entrée.

Le tendance hémorragique constatée au niveau des lésions gingivales se retrouve sur les téguments : il existe en effet une *éruption purpurique* particulièrement nette aux membres inférieurs, à la face dorsale des pieds, aux jambes, à la face antérieure des cuisses, mais que l'on retrouve aussi à la face antérieure de l'abdomen et à la face dorsale des avant-bras. Cette éruption purpurique est assez nettement *péripilaire*, surtout à la face antérieure de l'abdomen où la peau est *ansérine*. Le piqueté hémorragique s'accompagne çà et là de bulles séro-sanguinolentes et de petites ecchymoses ; il existe deux hématomes plus importants, l'un sur l'ischion gauche, l'autre qui va se développer au bras gauche.

Par ailleurs, l'examen viscéral ne révèle rien d'autre qu'une *atteinte hépatique* qui paraît ancienne et d'origine éthylique : non seulement le foie est gros et un peu augmenté de consistance, non douloureux, mais encore il existe une légère circulation collatérale des flancs, des varicosités nettes des pommets. La rate ne semble pas cliniquement augmentée de volume, mais la présence dans l'urine, qui ne renferme ni sucre, ni albumine, ni hémoglobine, d'urobiline et d'urobilinogène et surtout d'urobilinogène en abondance, et même de bilirubine vient encore confirmer cette note hépatique. Cependant une épreuve de galactosurie provoquée fractionnée reste entièrement négative quelques jours après l'entrée.

Le malade bien qu'un peu amaigri, est loin d'être cachectique ; sa tension artérielle est à 15-9,5. Pourtant, il est assez pâle et l'examen du sang confirme l'existence d'une anémie légère de type hypochrome : il n'a que 58 %

d'hémoglobine pour 3.280.000 hématies. Il n'y a aucune anomalie des globules blancs, ni comme nombre (6.100), ni comme formule (70 poly neutrophiles pour 1 éosinophile, 26 lymphocytes et 3 grands mononucléaires). On trouve 245.900 plaquettes par mmc ; le temps de coagulation est de 10 minutes, mais le temps de saignement est de 3 minutes seulement et le signe du lacet négatif.

L'épreuve de charge en acide ascorbique reste négative : le pouvoir réducteur des urines, apprécié par le 2-6 dichlorophénolindophénol en milieu convenablement acidifié, reste minime et demeure tel après absorption de 300 milligrammes d'acide ascorbique non seulement pendant 3, 6, 9 jours, mais même pendant la totalité du séjour hospitalier de notre malade, fait sur lequel nous reviendrons et qui vient extérioriser la carence en vitamine C et confirmer la nature scorbutique des accidents observés.

*
* *

L'évolution est marquée par deux ordres de faits : l'amélioration nette du syndrome hémorragique et des lésions gingivo-buccales d'une part, contrastant d'autre part avec l'aggravation progressive de l'état général.

1) L'administration d'acide ascorbique, commencée dès l'entrée du malade et poursuivie *per os* à la dose de 300 milligrammes par jour, de façon continue, amène en effet une atténuation rapide de la stomatite : les hémorragies gingivales et l'œdème jugal disparaissent en quelques jours ; les éléments purpuriques cutanés s'atténuent progressivement et aucune pétéchie, aucune ecchymose nouvelle n'apparaissent ; la stomatite régresse peu à peu et on assiste en 2 à 3 semaines à sa guérison presque complète, à la disparition de

tout phénomène inflammatoire et à la régression des fongosités bourgeonnantes du bord des gencives.

Mais il faut noter qu'on ne peut arriver à faire reprendre au malade une alimentation normale et variée, qu'il se refuse à prendre des fruits, du jus d'orange ou de citron, des légumes verts pour lesquels il montre un véritable dégoût. et que la seule amélioration importante que l'on peut apporter à son régime antérieur est l'adjonction de viande.

2) L'état général, par contre, reste non amélioré et on va même assister à l'accentuation progressive des troubles psychiques.

Sans doute, la température ne reste-t-elle pas à 39°, chiffre atteint le 18 mai, soir de l'entrée, mais elle ne retombe pas cependant à la normale et remonte même à 38° 7 et 39° le 23 et le 25 au soir ; elle ébauche alors pendant quelques jours une sorte de plateau entre 38° 5 et 39° du 24 au 30 mai, sans qu'une explication nette puisse être donnée de cet état fébrile : sans doute y a-t-il quelques sous-crépitanls aux bases, mais on ne trouve aucun foyer pulmonaire net, il n'y a aucune dyspnée et l'expectoration reste minime et sans B. K., l'examen radiologique s'avère négatif. Par ailleurs, il n'y a ni pus, ni microbes dans l'urine et une hémoculture reste négative.

Cet état fébrile n'est pas sans retentir sur l'état général de ce malade, qui maigrit peu à peu, devient de plus en plus confus, perd ses urines dans son lit du 27 au 31 mai. Cependant une defervescence spontanée survenue le 30 mai semble accompagnée d'une certaine amélioration générale, mais elle est très passagère : dès le lendemain soir la température tend à remonter et elle va osciller autour de 38° jusqu'au 9 juin. Si ultérieurement elle reste au-dessous de 38°, on peut se deman-

der quelle est la part de la cachexie terminale dans cette amélioration apparente de l'état fébrile.

En effet, l'état général continue à s'aggraver progressivement : le malade s'alimente de plus en plus difficilement et capricieusement et s'amaigrit de jour en jour. Les troubles psychiques prennent bientôt le premier plan du tableau clinique : le sujet, confus et désorienté, a des phases d'agitation nocturne de plus en plus marquée et difficile à calmer, contrastant avec des phénomènes de torpeur et de somnolence diurnes de plus en plus accusés ; il perd ses urines et ses matières et, le 14 juin il tombe dans le coma, pour succomber dans le courant de la journée du 15 juin.

Insistons sur le fait que cette aggravation progressive ne s'est accompagnée d'aucun signe qui puisse faire incriminer un ictère grave à rattacher à l'hépatite scléreuse, que les phénomènes nerveux ne se sont accompagnés en particulier ni de subictère, ni de reprise des hémorragies et que les lésions gingivo-buccales ne cessèrent par de s'améliorer jusqu'au dernier jour. Cependant, malgré la quasi-guérison des lésions spécifiquement scorbutiques et les doses considérables d'acide ascorbique administrées *per os*, on ne vit aucune augmentation du taux d'acide ascorbique éliminé par les urines. Aussi remplaça-t-on l'administration buccale d'acide ascorbique à partir du 8 juin par l'injection intramusculaire d'une solution d'acide ascorbique à la même dose de 300 milligrammes ; on eut même recours à partir du 11 juin à l'administration simultanée de 300 milligrammes par voie buccale et de la même dose par voie intra-musculaire. Mais ceci n'eut aucune influence, ni sur l'évolution fatale, ni sur le pouvoir réducteur des urines vis-à-vis du 2-6 dichlorophélinodiphénol, qui resta de l'ordre de 2 ou 3 milligrammes exprimé en acide ascorbique.

L'autopsie, faite le 16 juin, ne montra rien de particulier en dehors de l'hépatite scléreuse déjà diagnostiquée du vivant du malade : le foie était gros et dur, cirrhotique, et pesait 2 kg. 600 ; la rate, augmentée de volume, pesait 290 gr. Les reins, les surrénales, le cœur étaient absolument normaux. L'encéphale présentait seulement un léger degré de distension ventriculaire, et les poumons étaient un peu congestionnés, en particulier à l'extrême base gauche (point où l'auscultation avait décelé quelques râles fins dans les jours qui avaient précédé la mort).

En résumé, un sujet atteint d'une hépatite scléreuse présente, du fait d'une alimentation défectueuse et carencée en vitamines C, un scorbut typique. La thérapeutique par l'acide fait disparaître rapidement les signes spécifiquement scorbutiques, mais n'empêche pas l'état général de s'aggraver progressivement et la mort de survenir, l'insuffisance hépatique ne paraissant pas être en cause dans cette évolution fatale.

Cette observation nous suggère les réflexions suivantes :

1) Il s'agit d'un *chômeur, vivant seul*, et simplifiant au maximum l'alimentation que lui permettaient ses maigres ressources.

Il se nourrissait surtout de soupes au pain, ne consommant qu'exceptionnellement des pommes de terre, de la viande et s'abstenant d'une façon pratiquement complète de légumes verts ou de fruits.

Ces circonstances rappellent de très près celles qui

sont signalées dans plusieurs observations récentes de scorbut parisien.

Si les faits de scorbut, dans les circonstances difficiles actuelles restent relativement rares c'est que, comme le font remarquer FIESSINGER, DUPUY et AUSSANNAIRE, des quantités très faibles de vitamines C sont sans doute suffisantes pour prévenir le scorbut, celui-ci n'apparaissant qu'à l'occasion de carences massives ou prolongées, ou encore sous l'influence de facteurs prédisposants étrangers à la carence vitaminique.

2) Malgré les signes hémorragiques manifestes, le *temps de saignement était normal* et le *signe du lacet négatif*. On sait que certains auteurs scandinaves attachent une grosse importance au caractère positif du signe du lacet comme élément de la série scorbutique.

Il est à remarquer que ce caractère faisait défaut dans la plupart des observations publiées récemment à la Société Médicale des Hôpitaux. Comme chez notre malade, le signe du lacet manquait chez les scorbutiques observés par CAIN, CATTAN et HERZ ; FIESSINGER, DUPUY et AUSSANNAIRE ; SÉZRY et JOSEPH ; WORMS, WILLOT et RUBENS-DUVAL.

Seule d'observation de CATHALA, BOLGERT et GRENET mentionne un signe du lacet positif.

Chez le malade de PAGNIEZ, PLICHET et RENDU, ce signe était négatif, alors que quelques mois auparavant, à l'occasion d'un purpura non scorbutique, il s'était révélé positif.

3) Des *troubles psychiques* existaient chez notre malade dès son entrée à l'hôpital et ont persisté jusqu'à

la mort. Ces troubles se sont manifestés au début par de l'hébétude, de la confusion, de la lenteur d'idéation et plus tardivement par des phases d'agitation nocturne contrastant avec des phénomènes de torpeur et de somnolence diurnes.

Des faits très analogues ont été mentionnés dans l'observation de CAIN, CATTAN et HERZ qui signalent chez leur malade de l'amnésie, de la confusion mentale avec désorientation dans le temps et dans l'espace, de l'hébétude et de l'obnubilation, ces troubles cédant rapidement au traitement anti-scorbutique.

WOOD a observé également un scorbut avec négativisme, hébétude, indifférence.

Chez la malade de SÉZARY et JOSEPH, la relation des troubles psychiques et du scorbut est plus discutable et les auteurs penchent plutôt pour leur nature congénitale.

4) La preuve de la carence vitaminique a pu être faite chez notre sujet par la *résistance à l'ascorbicurie provoquée*.

Malgré un apport journalier, par voie digestive, de 300 mmg. d'acide ascorbique, l'élimination de cet acide, appréciée par la réaction de THILMANS est restée pratiquement négative, bien que l'épreuve ait été prolongée pendant trois semaines, jusqu'à la mort du sujet.

Le malade put recevoir ainsi 6 gr. 300 d'acide ascorbique sans que la saturation ait été obtenue. Cet échec de l'épreuve de charge témoigne donc d'un déficit considérable en vitamine C, mais il est vraisem-

blable qu'il faut tenir compte dans cet échec soit de difficulté d'absorption digestive, soit d'une destruction progressive de la vitamine au fur et à mesure de son introduction.

L'emploi de la voie intra-musculaire utilisée seulement à la phase ultime ne nous a pas permis de faire la part de ce qui pouvait revenir au défaut d'absorption digestive.

5) Si l'administration d'acide ascorbique ne permit pas d'obtenir la saturation, elle fit en revanche séder rapidement les symptômes spécifiquement scorbutiques ; en l'espace de quelques jours les fongosités gingivale disparurent et, avec elles, les phénomènes inflammatoires les accompagnant, les hémorragies cutanées s'effacèrent pour ne plus reparaitre ; mais, malgré ces signes favorables et en dépit de la continuation de la médication antiscorbutique, le malade continua à décliner ; la reprise d'une alimentation normale devint de plus en plus difficile ; les troubles psychiques s'accrochèrent et finalement la mort survint dans le coma, les phénomènes scorbutiques ayant complètement disparu.

Quelle est la cause de cette évolution fatale ? On serait tenté de l'attribuer aux progrès de la lésion hépatique dont le sujet était porteur, mais, à vrai dire, cette explication n'apparaît pas satisfaisante.

Malgré l'existence d'une cirrhose, le fonctionnement du foie était encore suffisant : l'épreuve du galactose s'est montrée en effet négative. A aucun moment notre sujet ne présenta de symptômes d'ictère grave.

Il est difficile dans ces conditions de mettre la mort sur le compte d'une insuffisance hépatique terminale d'autant que l'examen histologique ne révéla pas à l'autopsie d'importantes lésions des cellules du foie.

Il est, par contre, intéressant de rapprocher l'évolution fatale qui survint en pleine guérison des symptômes scorbutiques de ces faits qui ont été si bien étudiés par MOURIQUAND sous le nom de *paravitaminoses*.

Ces faits, dont nous dirons quelques mots plus loin correspondent, comme on sait, à des lésions irréversibles, conséquences d'une avitaminose C plus ou moins durable et qui, contrairement aux symptômes initiaux et à proprement parler scorbutiques, n'obéissent plus à la médication spécifique.

Dans l'observation de SÉZARY et JOSEPH, la mort survint également malgré la médication ascorbique et la guérison du scorbut, mais la cause de la mort put être précisée par la constatation à l'autopsie d'une localisation particulière des hémorragies au niveau des surrénales.

En dehors des réflexions précédentes, l'observation que nous venons de rapporter sera pour nous l'occasion de quelques digressions sur un certain nombre de points récemment à l'étude dans la physio-pathologie du scorbut.

Nous étudierons successivement :

- 1° Les avitaminoses frustes et les paravitaminoses ;
- 2° L'épreuve de l'ascorbicurie provoquée et le dosage de l'acide ascorbique dans les urines ;
- 3° Le rôle de l'acide ascorbique comme transporteur d'hydrogène.

I. — LES AVITAMINOSES FRUSTES LES PARAVITAMINOSES

LES AVITAMINOSES FRUSTES

Le grand syndrome du scorbut, souvent décrit, rarement observé actuellement, ne nous arrêtera pas.

Mais l'attention a été attirée au cours de ces dernières années sur des insuffisances vitaminiques moins typiques ou moins complètes dont MOURIQUAND a fourni une belle étude.

Dans ces formes prennent place *les carences frustes* et *les carences occultes*.

Les premières peuvent se rencontrer chez l'adulte et se traduire par des signes banaux (mauvais état de la denture, gingivite hémorragique) que seules les conditions étiologiques et la notion de fréquence permettront de rattacher à un apport insuffisant de vitamine C.

Chez le nourrisson élevé artificiellement, elles peuvent se traduire par une dystrophie générale sans signes classiques d'avitaminose, même atténués.

Plus difficile encore est la reconnaissance des carences occultes. Celles-ci correspondent à la « dystrophie inapparente » de MOURIQUAND au cours de

laquelle le sujet peut vivre longtemps sans signe patent d'avitaminose jusqu'au moment où un facteur de révélation vient rendre manifeste le déséquilibre nutritif jusque-là inapparent.

C'est dans ces formes de carence occulte que l'on peut ranger certaines asthénies printanières dues à un apport insuffisant en vitamine C pendant la saison hiberno-vernale.

On peut y rattacher également certains fléchissements d'immunité ou certaines déficiences de résistance aptes à favoriser les infections microbiennes ou parasitaires ; des faits de ce genre s'observent fréquemment aux Colonies lorsque la carence vitaminique vient s'associer à l'hypo-alimentation.

Il n'est pas jusqu'à certaines dystrophies ostéo-articulaires, voisines semble-t-il du rhumatisme chronique qui ne puissent rentrer dans le cadre des carences occultes en vitamine C.

En dehors de l'épreuve de l'ascorbicurie provoquée que nous envisagerons plus loin, un test d'application simple a été proposé pour dépister ces états latents d'hypovitaminose C. Il consiste à injecter dans le derme $1/60$ de cm^3 d'une solution de dichlorophénol-indophénol à 0 gr. 08 %. Chez les sujets normaux la tache cutanée ainsi produite disparaît en l'espace de 5 à 10 minutes ; elle persiste au-delà de ce temps s'il y a carence en vitamine C, tandis qu'après saturation de l'organisme, elle s'efface en moins de 5 minutes.

Cette épreuve, due à ROTTER, PORTNOY et WILKINSON a donné des résultats intéressants.

LES PARAVITAMINOSES

C'est l'étude du scorbut expérimental qui a permis de rapporter à une déficience en facteur C certains troubles dystrophiques en apparence étrangers au scorbut et en tous cas n'obéissant plus à l'action thérapeutique de l'acide ascorbique.

Cette dystrophie *irréversible* a reçu de MOURIQUAND le nom de *paravitaminoses* par analogie avec les lésions parasymphilitiques de FOURNIER (tabès et paralysie générale) qui présentent les mêmes caractères de résistance au traitement spécifique.

De tels troubles ont été obtenus par MOURIQUAND chez le cobaye aussi bien dans ses expériences d'avitaminose C aiguë que dans celles d'avitaminose C chronique.

A. — Paravitaminose et scorbut expérimental aigu

Dans un premier stade, *stade eutrophique* caractérisé par les lésions scorbutiques classiques d'hémorragies ostéo-musculaires, on n'observe aucun signe de dystrophie générale : l'animal continue à augmenter de poids ou, s'il s'agit d'un animal dont la croissance est terminée, on ne note chez lui aucun amaigrissement (conservation du plateau pondéral).

Ce stade eutrophique, qui correspond à un abaissement du taux d'acide ascorbique dans les organes, guérira rapidement si l'on restitue à l'animal en expérience la quantité d'acide ascorbique indispensable.

Si l'on maintient au contraire la carence, les manifestations de l'avitaminose passeront par un second stade qui est le *stade dystrophique*. Dans une première phase surviennent de l'anorexie et de l'amaigrissement ; cet amaigrissement est déjà un signe de dystrophie, mais de dystrophie réversible, car, à ce stade initial, il disparaîtra rapidement par l'administration d'acide ascorbique. Il s'agit donc, ici encore, d'avitaminose à proprement parler pure.

Mais il n'en est plus de même dans l'évolution de l'avitaminose dès qu'apparaît la diarrhée. Dans cette nouvelle phase ou phase diarrhéique, on voit survenir un état de dénutrition aboutissant bientôt à un véritable état athrepsique.

Les lésions scorbutiques et la diarrhée sont encore accessibles à la thérapeutique ascorbutique, *mais l'état de dénutrition et d'athrepsie ne cède plus à l'apport de facteur C.*

Aux lésions d'avitaminose pure se sont donc maintenant associées des lésions de paravitaminose.

B. — Paravitaminose et scorbut expérimental chronique

Une évolution de même ordre a été observée par MOURIQUAND au cours de l'avitaminose chronique du cobaye.

Celle-ci peut être réalisée en ajoutant au régime du scorbut aigu une dose thérapeutiquement insuffisante de jus de citron ou d'acide ascorbique.

Dans une première phase de cette carence partielle, on voit survenir des lésions caractéristiques (hémorragies et œdèmes) très facilement curables par de petites doses d'acide ascorbique.

Mais, en l'absence de ces dernières, des troubles dystrophiques s'installent bientôt, lésions d'ostéose et de périostéose, dont le caractère est leur *irréversibilité*, c'est-à-dire la résistance à toute thérapeutique par l'acide ascorbique.

L'animal est alors entré dans la phase de paravitaminose.

Ces troubles irréversibles de l'avitaminose expérimentale chronique sont particulièrement intéressants car ils se rapprochent étroitement de ceux qu'on observe en pathologie humaine.

Chez l'homme, en effet, la carence partielle en vitamine C peut aboutir à la longue à des lésions osseuses, des scléroses musculaires, voire même des scléroses viscérales qui constituent, malgré leur étiologie avitaminique, autant d'échecs pour la thérapeutique par l'acide ascorbique. Celle-ci perd alors sa valeur de traitement d'épreuve et la cause première de telles lésions peut être totalement méconnue si l'on n'a pas présente à l'esprit la notion des paravitaminoses.

Les parvitaminoses de MOURIQUAND n'épuisent pas la totalité des faits d'*ascorbo-résistance*.

Les recherches de BENTSATH, RUZNYAK, SZENT-GYÖRGYI ont montré que, dans son action protectrice à l'égard des hémorragies, l'acide ascorbique agissait en liaison avec une vitamine spéciale, la vitamine P.

Cette vitamine, abondante dans les écorces de fruits notamment dans l'orange et le citron, limite la perméabilité des endothéliums capillaires, mais elle n'opère qu'en présence de traces d'acide ascorbique.

Inversement, la carence en la vitamine P peut expliquer la persistance des hémorragies malgré un apport suffisant en acide ascorbique.

II. — EPREUVE DE L'ASCORBICURIE PROVOQUEE

Il peut être intéressant, au cours de l'évolution d'une avitaminose aiguë ou chronique, d'apprécier l'importance du déficit vitaminique.

Sauf chez le nourrisson de moins d'un an, capable d'élaborer une certaine quantité de principe antiscorbutique, la seule source de vitamine C chez l'homme est l'apport alimentaire.

GIROUD et LEBLOND estiment à 50 mmg. chez l'adulte les besoins journaliers en vitamine C ; dans le jeune âge, l'apport quotidien indispensable est relativement plus élevé : 20 à 25 mmg. chez l'enfant, 8 à 15 mmg. chez le nourrisson.

De toute façon, dans les conditions alimentaires normales, l'organisme humain ne rejette pratiquement que peu ou pas de vitamine C par les urines et la recherche d'acide ascorbique dans ces dernières reste négative ou très faiblement positive.

Il faut augmenter d'une façon considérable l'apport alimentaire en vitamine C pour obtenir la *saturation* de l'organisme et l'élimination par les urines de l'excès de l'acide ascorbique ingéré.

On comprend que, à l'état pathologique, cette saturation réclame des doses et un temps d'autant plus

considérables que le sujet est plus profondément carencé et c'est là le principe de l'épreuve de l'*ascorbicurie provoquée*.

Cette méthode consiste donc à donner au sujet des doses élevées d'acide ascorbique durant plusieurs jours consécutifs et à saisir le moment de la saturation, c'est-à-dire l'apparition de l'acide ascorbique en quantité importante dans les urines.

Le point délicat de cette méthode est le dosage de l'acide ascorbique dans les urines.

Différentes techniques ont été proposées que nous envisagerons tout d'abord ; disons tout de suite qu'aucune d'entre elles n'est pleinement satisfaisante en raison du manque de spécificité, mais l'approximation de leurs résultats est toutefois suffisante.

DOSAGE DE L'ACIDE ASCORBIQUE DANS LES URINES

1° Méthode spectrophotométrique

L'acide ascorbique donne une bande d'absorption caractéristique dans l'ultra-violet ; cette propriété a été mise à contribution pour la recherche et même l'appréciation quantitative de l'acide ascorbique.

Mais il s'agit là d'une méthode nécessitant un outillage dispendieux et qui ne peut pas être considérée comme une méthode clinique de dosage de l'acide ascorbique dans les urines.

2° Méthodes chimiques

La presque totalité des procédés de caractérisation et de dosage de l'acide ascorbique repose sur les *propriétés réductrices* de cet acide, due à sa *fonction diénolique*.

La méthode de MARTINI-BONSIGNORE a pour principe la réduction du bleu de méthylène et sa transformation en sa leucobase sous l'influence de la lumière. La question de la spécificité de cette méthode a été discutée ; d'autre part elle est d'une réalisation délicate parce qu'elle n'est fidèle que si l'on se place dans des conditions bien déterminées (intensité égale et modérée de la source lumineuse, pH toujours identique, pureté des réactifs, etc...).

Enfin, cette méthode, qui conserve sa valeur pour les dosages dans les solutions pures, donne, pour beaucoup d'auteurs, des valeurs trop faibles dans les urines parce que la réduction du bleu de méthylène est inhibée partiellement par les pigments urinaires. Par ailleurs, il y aurait dans les urines d'autres substances qui décolorent le bleu de méthylène ; ces dernières fausseraient les résultats en sens inverse.

D'autres méthodes ont pour principe la réduction de dérivés du molybdène ou du tungstène par l'acide ascorbique.

C'est ainsi que BEZSSONOF offre à l'action réductrice de l'acide ascorbique un réactif monomolybdophosphotungstique, qui vire au bleu sous l'influence de la vitamine C.

En raison de son manque de spécificité, cette méthode n'est plus guère employée.

Gr. MEDES a remplacé le réactif de Bezssonof par une solution d'acide phosphotungstique, en présence de formol pour éliminer le glutathion. Cette méthode se prête peu au dosage de l'acide ascorbique dans les urines.

A. FUJITA, D. IWATAKE et T. MYIATA procèdent selon la technique suivante : après avoir éliminé les albumines par l'acide métaphosphorique, ils réduisent par l'acide ascorbique à doser un réactif sulfotungstique qui prend une coloration bleue.

Deux modifications proposées par MANCEAU, POLICARD et FERRAND ont amélioré cette méthode. D'une part, l'acide métaphosphorique en solution aqueuse employée pour l'élimination des albumines a été avantageusement remplacé par de l'acide métaphosphorique obtenu extemporanément en faisant agir de l'acide sulfurique sur du métaphosphate de soude.

D'autre part, la lecture colorimétrique de la réaction a été remplacée par un dosage volumétrique, dont la technique est la suivante : la teinte bleue obtenue est décolorée par le ferricyanure de potassium en milieu alcalin, le virage au bleu verdâtre, à l'incolore ou au jaune faible permet de saisir la fin de la réaction.

Mais la méthode de FUJITA, IWATAKE et MYIATA, en dépit de ces améliorations, reste peu spécifique.

C'est la méthode de TILLMANS, enfin, la plus sûre,

la plus fidèle, et la plus utilisée, dont nous exposerons la technique.

Le principe sur lequel elle repose est la *réduction par l'acide ascorbique du 2-6- dichlorophénol-indophénol*.

Mais, ici encore, le processus original comportait des causes d'erreur; ce réactif, en effet, n'est pas spécifique de l'acide ascorbique et dose avec lui d'autres substances réductrices interférentes : le glutathion, la cystéine, d'où l'obtention de chiffres trop élevés et la nécessité de perfectionner la méthode pour éliminer les causes d'erreur.

On traite donc préalablement l'urine par l'acétate mercurique en milieu trichloracétique neutralisé ; on élimine ainsi la cystéine tout en laissant intact l'acide ascorbique (EMMERIE et VAN EEKELEN).

La défécation par l'acétate neutre de plomb proposée par DEWJATNIN et DOROSCHENKO, est à rejeter à cause des pertes considérables d'acide ascorbique qu'elle entraîne.

D'autre part, l'action du glutathion peut être inhibée en opérant le titrage du 2-6- dichlorophénol-indophénol à un pH suffisamment bas ($\text{pH} < 2,5$).

Voici, avec quelques détails, les différents temps de cette technique, telle qu'elle est rapportée par P. MANCEAU, André A. POLICARD et M. FERRAND.

On prépare les réactifs suivants :

RÉACTIFS

- Acétate mercurique à 20 p. 100.
- Acide trichloracétique à 20 p. 100.
- Solution de 2-6- dichlorophénol-indophénol.
26 mmgr. 8 sont pesés dans un verre de montre et mis dans un tube à centrifuger de 10 cm³. On dissout ainsi par épuisement avec de l'eau distillée en centrifugeant les parties non dissoutes. On ajoute à la solution 5 cm³ d'une solution de PO⁴KH² N/15 et 5. cm³ d'une solution de PO⁴Na²H N/15 avant de compléter à 100 cm³.
- CO³Ca pur.

TECHNIQUE

25 cm³ d'urine mesurés à la pipette sont mis dans un tube à centrifuger de 120 cm³ environ. On y ajoute 12 cm³ d'acide trichloracétique à 20 p. 100. L'acide est ensuite neutralisé par un excès de CO³Ca (3 gr. environ). Il faut agiter et bien laisser s'échapper l'excès de gaz carbonique. On ajoute alors peu à peu, en agitant 10 cm³ de la solution d'acétate mercurique. Le précipité ainsi obtenu, mélangé de CO³Ca, est séparé par centrifugation durant 2 minutes. Le liquide surnageant est décanté dans un autre tube et le culot repris par 10 cm³ d'eau distillée. Une nouvelle centrifugation est effectuée aussi rapide que possible. Les liquides sont réunis et soumis à l'action d'un courant d'hydrogène sulfuré, durant une heure environ. Il ne doit pas s'écouler plus de 5 minutes entre l'ins-

tant où l'acétate mercurique est ajouté et celui où les premières bulles d' H_2S passent dans le liquide après centrifugation.

Le précipité de sulfure est alors séparé par centrifugation et lavé avec 10 cm^3 d'eau. Les liquides sont réunis et un fort courant d'azote pur chasse l'excès d' H_2S (vérification à l'acétate de plomb). Le volume est complété à 100 cm^3 avant la titration.

Celle-ci est effectuée sur des prises d'essai de 5 ou 10 cm^3 , selon les cas, mises à un pH de 1,2 par addition du quart du volume d'acide trichloracétique à 20 p. 100.

L'indicateur est ajouté au moyen d'une microburette au $1/100\text{ cm}^3$ jusqu'à teinte rose persistant plus de 2 minutes.

L'indicateur est étalonné tous les jours sur une solution d'acide ascorbique pur à 4 mmgr. p. 100.

La méthode que nous venons d'exposer est celle qui offre le plus de garantie pour le dosage de l'acide ascorbique dans les urines, encore que le traitement par l'acide sulfhydrique soit peut-être capable d'amener la formation de substances réductrices que l'on risque de doser comme acide ascorbique.

De toute façon, elle est d'une technique relativement compliquée du fait de la nécessité d'éliminer par l'acide sulfhydrique l'excès du réactif déféquant mercurique.

Aussi, dans bon nombre d'applications cliniques se

contente-t-on d'opérer à un pH inférieur à 2,5 qui laisse subsister la cause d'erreur liée à la présence de cystéine, mais élimine l'action gênante du glutathion.

C'est cette méthode qu'ont adoptée A. JEZLER et W. NIEDERBERGER, qui utilisent comme acide l'acide acétique.

Leur appareillage extrêmement simple permet la détermination de l'ascorbicurie au lit même du malade.

TECHNIQUE DE L'ASCORBICURIE PROVOQUEE

Les méthodes de titrage de l'acide ascorbique dans les urines étant connues, revenons à l'étude proprement dite de l'ascorbicurie provoquée.

Le sujet étant alimenté normalement, on commence par doser pendant deux ou trois jours l'acide ascorbique dans ses urines. Cette ascorbicurie de départ est toujours très faible. CODVELLE, SIMONNET et MORNARD ont obtenu des chiffres variant entre 1 mmgr. 6 et 15 mmgr. 4 par 24 heures, le chiffre se maintenant le plus souvent autour de 8 à 10 mmgr.

On procède ensuite à l'épreuve de charge, étudiée par HARRIS et RAY, et qui consiste à faire absorber au sujet chaque matin à jeun, par voie buccale, 250 mmgr. d'acide ascorbique cristallisé, dissous dans 20 cm³ d'eau.

Au-dessous de cette dose, l'acide ascorbique éliminé par les urines ne s'élève pas sensiblement au-

dessus de l'élimination chez un sujet alimenté normalement.

Les résultats sont identiques en faisant absorber la quantité correspondante de jus de citron, en tenant compte de ce que la richesse moyenne d'un citron en acide ascorbique est de 18 mmgr. 9.

Afin d'éliminer le facteur résorption intestinale dans l'épreuve de l'ascorbicurie provoquée, certains auteurs ont proposé de recourir à la voie intra-veineuse, en injectant 300 mmgr d'ascorbate de soude.

Les urines éliminées sont recueillies dans un bocal contenant de l'acide trichloracétique, c'est là la méthode la plus usuelle.

Mais CODVELLE, SIMONNET et MORNARD, qui ont étudié tout spécialement la conservation de l'acide ascorbique dans les urines, pensent que, même à un taux élevé de 4 à 12 pour 1.000, l'acide trichloracétique ne stabilise qu'imparfaitement l'acide ascorbique dans l'urine et que la destruction de celui-ci est aussi fonction du vieillissement, de la température et de la lumière.

Les recherches de ces auteurs les ont amenés à employer pour la conservation de l'acide ascorbique en solution dans les urines, l'acide chlorhydrique. D'après ces auteurs, dans une urine acidifiée au préalable avec 30 à 35 cm³ d'acide chlorhydrique pur par litre, la conservation de l'acide ascorbique est pratiquement parfaite.

L'urine étant recueillie dans les conditions précédentes, on dose quotidiennement l'acide ascorbique selon la méthode de TILLMANS.

Pendant la première partie de l'épreuve, dite *période de saturation*, période variable selon le degré d'insuffisance vitaminique du sujet, ce dernier emmagasine presque intégralement l'acide ascorbique ingéré.

Puis, au bout de quelques jours, apparaît dans l'urine une véritable décharge d'acide ascorbique.

A l'état normal, la saturation est obtenue en 4 à 7 jours environ, au bout de ce temps, le sujet élimine par les urines une quantité d'acide ascorbique approximativement égale à la quantité ingérée.

CODVELLE, SIMONNET et NORNARD donnent les chiffres suivants :

EPREUVE DE SATURATION					
avec 250 mmgr. d'acide ascorbique par jour					
Jours de l'essai	Elimination quotidienne en mmgr. par 24 heures				
Sujets :	R.	F.	C.	G.	B.
1 ^{er}	10,5	1,5	0,3	7,5	6,5
2 ^e	41,0	6,0	6,0	12,0	13,5
3 ^e	61,0	10,0	6,5	20,5	12,0
4 ^e	212,0	11,0	8,0	48,0	23,0
5 ^e	114,0	10,0	114,0	70,0	48,5
6 ^e	220,0	29,0	128,0	122,0	83,0
7 ^e	220,5	138,0	181,0	211,0	146,0
8 ^e	281,0	137,0	271,0	187,0	123,0
9 ^e	219,0	129,0	248,0	185,0	160,0
10 ^e	223,0	213,0	240,0	136,0	183,0
11 ^e	230,0	228,0	210,0	231,0	240,0

A l'état pathologique, l'état de saturation de VAN EEKELEN n'est atteint qu'avec un retard plus ou moins considérable : 10 jours, 15 jours ou davantage encore.

Chez certains sujets même, la saturation ne peut être réalisée et l'élimination urinaire reste très inférieure à la quantité d'acide ascorbique quotidiennement administrée.

Dans ces derniers cas, on devra songer, comme nous l'avons vu, à la possibilité d'une résorption digestive imparfaite de l'acide ascorbique et reprendre l'épreuve de saturation par la voie parentérale.

D'autre part, on peut se demander si certains états d'imperméabilité rénale à la vitamine C ne sont pas susceptibles de venir fausser l'épreuve en retardant le test urinaire de la saturation.

Ces difficultés d'interprétation ne retirent rien de l'intérêt de l'ascorbicurie provoquée, mais montrent que ses résultats ne sauraient prendre leur pleine valeur que rapprochés des données cliniques et étiologiques.

III. — L'ACIDE ASCORBIQUE EN TANT QUE TRANSPORTEUR D'HYDROGENE

L'acide ascorbique, découvert par SZENT-GYÖRGY et identifié par lui à la vitamine C, est un *transporteur d'hydrogène*.

On connaît la signification de ce terme couramment utilisé à l'heure actuelle dans l'étude des phénomènes d'oxydo-réduction.

D'après la théorie mixte de KEILIN, la respiration aérobie comporte un double processus d'activation : activation de l'hydrogène par une déshydrase de Wieland, activation de l'oxygène par le ferment respiratoire de Warburg. Mais l'hydrogène activé ne se porte pas directement sur l'oxygène; il est d'abord capté provisoirement par un accepteur momentané qui le cède à l'accepteur suivant, et cette chaîne d'intermédiaires successifs le conduit finalement à l'oxycytochrome qui, réduit, se réoxydera au contact de l'oxygène activé.

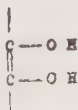
Ces accepteurs momentanés d'hydrogène portent le nom de *transporteurs*.

Ce sont, comme on le voit, des corps capables de fixer et d'abandonner facilement de l'hydrogène d'une façon réversible.

Plusieurs sont actuellement connus : co-ferments, glutathion, flavine ou ferment jaune de Warburg, diphénols, etc...

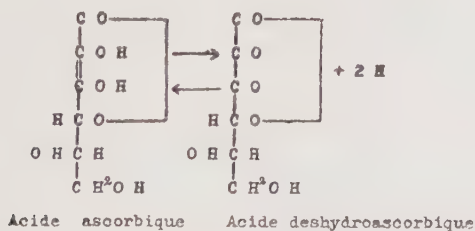
L'acide ascorbique est du nombre et sa fonction de transporteur ressort nettement de la constitution même de sa molécule.

La formule développée de l'acide ascorbique a été donnée par HAWORTH; elle met en évidence une structure furanique et la présence d'un *groupe diénol* :



C'est à ce groupement diénol qu'est liée la fonction de transporteur d'hydrogène.

L'acide ascorbique peut, en effet, passer de sa forme réduite à une forme oxydée (c'est-à-dire déshydrogénée), l'*acide déshydroascorbique* suivant l'équation réversible :



On connaît mal les conditions dans lesquelles l'acide ascorbique fonctionne comme transporteur d'hydrogène au cours des oxydo-réductions de l'organisme animal.

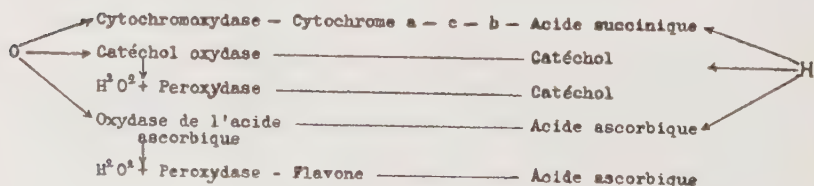
On sait seulement qu'il est capable de réduire facilement l'oxycytochrome (BIGWOOD).

Par contre, le rôle de l'acide ascorbique a été bien précisé par SZENT-GYÖRGYI, en ce qui concerne la respiration cellulaire végétale. L'acide ascorbique prend place dans cette dernière aux côtés des diphénols, notamment du catéchol, ceux-ci n'existant, bien entendu, que dans les végétaux, tels que la pomme dont la tranche de section noircit plus ou moins rapidement au contact de l'air.

L'acide ascorbique et le catéchol jouent ainsi dans le règne végétal le rôle qui, d'après SZENT-GYÖRGYI, revient à l'acide succinique dans le règne animal.

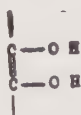
L'acide ascorbique, comme le catéchol, passe en aérobiose sous sa forme oxydée, grâce à l'intervention d'un complexe oxydasique métallo-protéidique qui, selon toute vraisemblance, renferme du cuivre.

Comme dans le cas du catéchol, le résultat de la conjonction de l'hydrogène libéré et de l'oxygène activé est la formation, non pas d'eau, mais d'eau oxygénée. Cette dernière, sous l'action d'une peroxydase réagit sur une nouvelle molécule d'acide ascorbique; mais, tandis que l'action de la peroxydase est directe sur le catéchol, elle exige, dans le cas de l'acide ascorbique, l'intermédiaire d'une flavone.



(d'après SZENT-GYÖRGYI)

L'importance que prennent, dans la respiration végétale, ces deux composés, de prime abord si dissemblables, l'acide ascorbique et le catéchol, s'explique pour SZENT-GYÖRGYI, par la présence dans ces deux corps d'un groupement diénol :



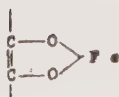
Ce groupement, qui comprend deux carbonyles voisins réunis par une double liaison, est assez peu répandu dans la nature, mais il est particulièrement favorable à des déplacements réversibles d'hydrogène sous l'effet catalysant d'un métal, tel que le fer renfermé dans les oxydases.

Cette action catalysante du métal, du fer par exemple, sur la déshydrogénation du groupement diénol est, du reste, un phénomène assez complexe.

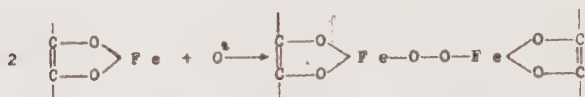
La molécule de catéchol — ou d'acide ascorbique — subit tout d'abord une dissociation qui la sépare en un ion diénol négatif et deux ions hydrogène positifs :



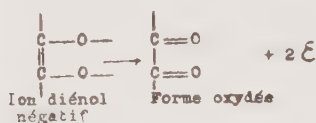
L'ion négatif ainsi libéré s'unira aux deux valences libres de l'ion ferreux de l'oxydase pour former un complexe :



qui, au contact de l'air, fixera de l'oxygène en même temps que le fer passera à l'état ferrique :



Puis, une seconde dissociation libère à nouveau l'ion diénol négatif qui regroupe ses doubles liaisons sous la forme oxydée (quinol ou acide déshydroascorbique) et abandonne deux électrons :



Ces deux électrons passent sur le fer qui redevient ferreux et sur l'oxygène que celui-ci abandonne ; l'oxygène ainsi ionisé peut alors se fixer sur les deux ions hydrogène provenant de la première dissociation :



L'oxydation du catéchol, comme celle de l'acide ascorbique, n'est donc pas la conséquence d'une fixation directe d'oxygène avec élimination d'eau, mais d'une dissociation suivie de la perte de deux électrons et d'un regroupement des doubles liaisons.

Pour que ce regroupement soit facile, il est nécessaire que les deux carbonyles occupent des positions voisines et c'est pour cette raison que le système diénol présent dans l'acide ascorbique et le catéchol se prêtent d'une façon aussi remarquable au déplacement réversible, c'est-à-dire au transport d'hydrogène.

CONCLUSIONS

I. — Nous avons observé un cas de scorbut chez un hépatique vivant dans des conditions de misère physiologique.

II. — Ce scorbut s'est présenté sous une forme typique, avec des fongosités gingivales, des hémorragies cutanées, mais avec un signe du lacet négatif.

III. — Chez ce sujet, l'épreuve de l'ascorbicurie provoquée, pratiquée par voie digestive, n'a pas permis d'obtenir la saturation et le passage en abondance de l'acide ascorbique dans les urines.

IV. — Le traitement par l'acide ascorbique a fait disparaître les symptômes à proprement parler scorbutiques, mais n'a pas empêché l'évolution fatale, sans qu'on puisse cependant mettre la mort sur le compte d'une insuffisance hépatique terminale.

Vu :

LE DOYEN :
TIFFENEAU.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE :
CARNOT.

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

Méthodes de dosage de l'acide ascorbique

- TILLMANS, HIRSCH et HIRSCH. — *Zeit. f. Unters. der Lebensmittels*, 1932, 63, 1.
- L. J. HARRIS et S. N. RAY. — *Biochem. Journ.* 1933, 27, 303.
- T. H. W. BIRCH, L. J. HARRIS et S. N. RAY. — *Biochem. Journ.* 1933, 27, 590.
- A. FUJITA, D. IWATAKE et T. MYIATA. — *Biochem. Ztschr.*, 1935, 277, 296.
- N. BEZSSONOF, A. DÉLIRE et H. VAN WIEN. — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1934, 16, 1133.
- MARTINI (E) et BONSIGNORE (A). — *Biochem. Ztschr.*, 1934, 28, 1153.
- EMMERIE (A). — *Biochem. Journ.*, 1934, 28, 1153.
- EMMERIE (A) et VAN EEKELEN. — *Biochem. Journ.*, 1934, 28, 1153.
- MÈDES (Gr.). — *Biochem. Journ.*, 1935, 29, 2251.
- DEWJATNIN (W. A.) et DOROSCHENKO (W. M.). — *Bioch. Zeit.*, 1935, 280, 118.
- EEKELEN (M. Van) et EMMERIE (A.). — *Biochem. Journ.*, 1936, 30, 25.
- EEKELEN (M. Van). — *Act. Brev. Neerd.*, 1934, 4, 141.
- MANCEAU (P.), POLICARD (André A.) et M. FERRAND (M.). — Remarques sur le dosage de l'acide ascorbique. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1936, 11, 1623. *Bull. Soc. Chim, Biol.*, 1936, 9-10, 1369.

- POLICARD (André A.), FERRAND (M.) et ARNOLD (E.). —
— Remarques sur le dosage de l'acide ascorbique
par la méthode au bleu de méthylène de E. Mar-
tini et A. Bonsignore. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1938,
2, 165.
- JEZLER (A.) et NIEDERBERGER (W.). — *Berl Klin. Wo-
chensch.*, 1936, 20, 711.

Epreuve de la décoloration du dichlorophénol-indophénol injecté dans le derme

- ROTTER. (H.). — *Nature*, 1937, 139, 717. *Wiener klin-
ische Wochenschrift.*, 1938, 7.
- PORTNOY et WILKINSON. — *British medical Journ.*, 1938,
n° 4023, 328-330.

Epreuve de l'ascorbicurie provoquée

- HARRIS (L. S.) et S. N. RAY. — *The Lancet*, 1935, 1, 71-77.
- DEMOLE (V.). — *Bruxelles Méd.*, 1937, 17, 1161.
- SCHROEDER (H.). — *Klin. Wocho.*, 1935, 5, 1084.
- GULDAGER (A.) et POULSEN (T. E.). — *Nutrit. Abst. a
Rev.*, 1936, 5, 1084. . .
- HARRIS (L. J.) et ABBASY (N. A.) — *Lancet.*, 1937, 233,
1429.
- CODVELLE (E.), SIMONNET (H.) et MORNARD. (J.) — Re-
cherches sur la carence occulte en acide ascorbi-
que. *Presse Méd.*, 1938, 95, 1745.

- GIROUD. — L'acide ascorbique. *Presse Méd.*, 1938, 100,
1838.

MOURIQUAND (G.). — Problèmes cliniques et biocliniques liés à l'étude des avitaminoses. *Journal Méd. français*, 1938, 12.

— *Presse Méd.*, 1938, 94, 1729.

L'acide ascorbique en tant que transporteur d'hydrogène

SZENT-GYÖRGYI (A.). — L'oxydation biologique. (Conférence faite le 9 juin 1938 devant la Société de Chimie biologique et la Société Chimique de France.) *Bull. de la Société de Chimie biologique*, Tome XX, juillet-août 1938, 7, 846.

Observations

SÉZARY (A.) et JOSEPH (R.). — Scorbut de l'adulte. *Soc. Méd. Hôp.*, 1935, 9, 448.

PAGNIEZ (Ph.), PLICHET (A.) et RENDU (Ch.). — Réflexions à propos d'un cas de scorbut parisien. *Soc. Méd. Hôp.*, 1936, 3, 102.

CATHALA (J.), BOLGERT (M.) et GRENET (P.). — Scorbut chez un sujet soumis à une intoxication benzolique professionnelle. *Soc. Méd. Hôp.*, 1936, 34, 1648.

WORMS (Robert), WILLOT (G.) et RUBENS-DUVAL (A.). — Un cas de scorbut de l'adulte. Mort par hémorragie surrénale au cours du traitement. *Soc. Méd. Hôp.*, 1937, 3, 96.

FIESSINGER (Noël), DUPUY (R.) et AUSSANNAIRE (M.). — L'évolution de l'ascorbicurie dans le traitement du scorbut de l'adulte. *Soc. Méd. Hôp.*, 1937, 9, 339.

CAIN (A.), CATTAN (R.) et S. HERTZ. — Ostéopathie de carence au cours d'un scorbut fruste. *Soc. Méd. Hôp.*, 1936, 32, 1532.



IMPRIMERIE SPECIALE
DE
MM. VIGOT Frères

